

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**МОКСИФЛОКСАЦИН САНДОЗ®**

(MOXIFLOXACIN SANDOZ®)

*Склад:*

*діюча речовина:* moxifloxacin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 400 мг моксифлоксацину у вигляді моксифлоксацину гідрохлориду;

*допоміжні речовини:*

*ядро:* целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*оболонка:* Sepifilm 003 (гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, поліетиленгліколю стеарат (тип I)), Sepisperse Dry 5023 (гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172)), Sepisperse Dry 5084 (гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, титану діоксид (E 171), кислота кармінова (E 120)).

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* рожева капсулоподібна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням 400 з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи хінолонів.

Код АТХ J01M A14.

*Фармакологічні властивості.*

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії*

*In vitro* моксифлоксацин ефективний щодо багатьох грамположитивних та грамнегативних патогенних мікроорганізмів.

Бактерицидна дія моксифлоксацину спричинена інгібуванням обох типів II топоізомерази (ДНК-гіраза та топоізомераза IV), необхідних для реплікації, транскрипції та відновлення бактеріальної ДНК. Вважають, що С8-метоксильний залишок сприяє покращенню активності та нижчій селекції резистентних мутантів грамположитивних бактерій порівняно з С8-Н залишком. Наявність великого дициклоамінового залишку в С-7 положенні

запобігає активному відтоку, пов'язаному з генами *porA* або *pmrA*, які виявлено у деяких грампозитивних бактерій.

Фармакодинамічні дослідження продемонстрували, що моксифлоксацин має залежну від концентрації бактерицидну активність. Мінімальні бактерицидні концентрації (МБК), як правило, відповідають мінімальним інгібуючим концентраціям (МІК).

#### *Вплив на кишкову флору у людини*

У дослідженнях за участю добровольців після перорального застосування моксифлоксацину відзначалися такі зміни у кишковій флорі: знижувалась кількість *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.* та *Klebsiella spp.*, а також анаеробів *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* та *Peptostreptococcus spp.* Спостерігалось підвищення кількості *Bacteroides fragilis*. Кількість вказаних вище мікроорганізмів поверталася у межі норми упродовж двох тижнів.

#### *Механізм резистентності*

Механізми резистентності, за рахунок яких інактивуються пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, макроліди і тетрацикліни, не впливають на антибактеріальну ефективність моксифлоксацину. Інші механізми резистентності, такі як бар'єри проникнення (поширені у *Pseudomonas aeruginosa*) та механізми відтоку, можуть впливати на чутливість до моксифлоксацину.

Формування резистентності до моксифлоксацину *in vitro* спостерігали як поступовий процес, який полягає в точкових мутаціях обох типів II топоізомерази, ДНК-гірази та топоізомерази IV. Моксифлоксацин є слабким субстратом для механізмів активного відтоку у грампозитивних мікроорганізмів.

Спостерігається перехресна резистентність з іншими фторхінолонами. Однак, оскільки моксифлоксацин інгібує обидві топоізомерази II та IV зі схожою активністю деяких грампозитивних бактерій, ці бактерії можуть бути резистентними до інших хінолонів, але чутливими до моксифлоксацину.

#### *Контрольні точки*

Клінічні МІК та контрольні точки дискової дифузії для моксифлоксацину (01-01-2012) за даними EUCAST (Європейський комітет з тестування антимікробної чутливості).

Таблиця 1

Мікроорганізм	Чутливий	Резистентний
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5 мг/л	1 мг/л
	≥20 мм	<17 мм
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤0,5 мг/л	1 мг/л

	$\geq 24 \text{ мм}^1$	$< 21 \text{ мм}^1$
<i>Streptococcus, групи A, B, C, G</i>	$\leq 0,5 \text{ мг/л}$	1 мг/л
	$\geq 18 \text{ мм}^2$	$< 15 \text{ мм}^2$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,5 \text{ мг/л}$	0,5 мг/л
	$\geq 22 \text{ мм}^3$	$< 22 \text{ мм}^3$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,5 \text{ мг/л}^4$	0,5 мг/л
	$\geq 25 \text{ мм}^5$	$< 25 \text{ мм}^5$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,5 \text{ мг/л}$	0,5 мг/л
	$\geq 23 \text{ мм}^1$	$< 23 \text{ мм}^1$
<i>Corynebacterium spp.</i> , за винятком <i>Corynebacterium diphtheria</i>	$\leq 0,5 \text{ мг/л}$	0,5 мг/л
	$\geq 25 \text{ мм}$	$< 25 \text{ мм}$
Фармакокінетичні/фармакодинамічні точки (не пов'язані з видом) <sup>6</sup>	$\leq 0,5 \text{ мг/л}$	1 мг/л

<sup>1</sup> Для визначення резистентності до фторхінолонів можна використовувати диско-дифузійний тест із застосуванням норфлораксацинового диска. Ізоляти, чутливі до норфлораксацину, також розцінюються як чутливі до ципрофлораксацину, левофлораксацину, моксифлораксацину і офлораксацину. Для ізолятів, нечутливих до норфлораксацину, слід визначити чутливість до кожної окремої речовини.

<sup>2</sup> Для визначення резистентності до фторхінолонів можна використовувати диско-дифузійний тест із застосуванням норфлораксацинового диска. Ізоляти, чутливі до норфлораксацину, також розцінюються як чутливі до левофлораксацину та моксифлораксацину. Для ізолятів, нечутливих до норфлораксацину, слід визначити чутливість до кожної окремої речовини.

<sup>3</sup> Для визначення резистентності до фторхінолонів можна використовувати диско-дифузійний тест із застосуванням норфлораксацинового диска. Ізоляти, чутливі до норфлораксацину, також розцінюються як чутливі до левофлораксацину та моксифлораксацину та нейтральні до ципрофлораксацину і офлораксацину. Для ізолятів, нечутливих до норфлораксацину, слід визначити чутливість до кожної окремої речовини.

<sup>4</sup> Ізоляти зі значеннями МІК, вищими точки чутливості, є рідкісними або про них ще не повідомлялося. Випробування на ідентифікацію та протимікробну чутливість на будь-яких таких ізолятах необхідно проводити повторно, і у разі підтвердження результатів ізолят потрібно направити до довідкової лабораторії. Якщо відсутнє свідчення клінічної відповіді на підтверджені ізоляти зі значеннями МІК, вищими поточної точки чутливості, вони розцінюються як резистентні.

<sup>5</sup> Для визначення резистентності до фторхінолонів можна використовувати диско-дифузійний тест із застосуванням диска на основі налідиксової кислоти. Ізоляти, чутливі до налідиксової кислоти, також розцінюються як чутливі до левофлораксацину, ципрофлораксацину, моксифлораксацину і

офлоксацину. Ізоляти, віднесені до категорії нечутливих, можуть мати резистентність до фторхінолонів і повинні бути повторно протестовані для визначення чутливості до кожної окремої речовини.

<sup>6</sup> Контрольні точки стосуються пероральної та внутрішньовенної дози 400 мг x 1.

#### Мікробіологічна чутливість

Частота набуті резистентності може змінюватися залежно від географічного розташування регіону та протягом часу, визначеного для певних видів мікроорганізмів. Бажано мати доступ до локальної інформації щодо резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звертатися за консультацією до експерта, коли місцеве домінування резистентності виявляється настільки сильним, що вплив певного лікарського засобу щонайменше на деякі види інфекційних збудників залишається під сумнівом.

Зазвичай чутливі види

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus*\* (чутливий до метициліну)

*Streptococcus agalactiae* (група B)

*Streptococcus milleri group*\* (*S. anginosus*, *S. constellatus* та *S. intermedius*)

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\* (група A)

*Streptococcus viridans group* (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*)

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

*Acinetobacter baumannii*

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*\*

*Klebsiella pneumoniae*\* #

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*\*

Анаеробні мікроорганізми

*Fusobacterium spp.*

*Prevotella spp.*

Інші мікроорганізми

*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*\*

*Chlamydia trachomatis*\*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma genitalium*

*Mycoplasma hominis*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

Види з можливою набутою резистентністю

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

*Enterococcus faecalis*\*

*Enterococcus faecium*\*

*Staphylococcus aureus* (резистентний до метициліну)<sup>+</sup>

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

*Enterobacter cloacae*\*

*Escherichia coli*\*#

*Klebsiella pneumoniae*\* #

*Klebsiella oxytoca*

*Neisseria gonorrhoeae*\* +

*Proteus mirabilis*\*

Анаеробні мікроорганізми

*Bacteroides fragilis*\*

*Peptostreptococcus spp.*\*

Резистентні види

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

*Pseudomonas aeruginosa*

\* Продемонстровано задовільну активність щодо впливу на чутливі штами під час клінічних досліджень у рамках затверджених клінічних показань.

# Штами, які виробляють ESBL, є зазвичай резистентними до фторхінолонів.

+ Показник резистентності > 50% в одній чи більше країн.

**Фармакокінетика.**

**Всмоктування та біодоступність**

При пероральному прийомі моксифлоксацин швидко та майже повністю всмоктується. Абсолютна біодоступність досягає майже 91%. У діапазоні доз 50–800 мг при одноразовому прийомі та у дозах по 600 мг на добу протягом 10 діб фармакокінетика є лінійною. Після прийому пероральної дози 400 мг пікова концентрація в крові досягається протягом 0,5–4 годин і становить 3,1 мг/л. Максимальна та мінімальна плазмові концентрації в рівноважному стані (400 мг 1 раз на добу) становлять 3,2 та 0,6 мг/л

відповідно. У рівноважному стані експозиція в межах інтервалу дозування є приблизно на 30% вищою, ніж після прийому першої дози.

#### Розподіл

Моксифлоксацин швидко розподіляється в екстраваскулярному просторі; після застосування дози 400 мг AUC становить 35 мкг/л. Об'єм розподілу в рівноважному стані дорівнює приблизно 2 л/кг. Як встановлено в експериментах *in vitro* та *ex vivo*, зв'язування з білками крові становить приблизно 40–42% та не залежить від концентрації препарату. Моксифлоксацин в основному зв'язується із сироватковим альбуміном.

Пікова концентрація (середнє геометричне) після перорального прийому одноразової дози моксифлоксацину 400 мг.

Таблиця 2

Тканина	Концентрація	Місцевий рівень — рівень у крові
Плазма	3,1 мг/л	
Слина	3,6 мг/л	0,75–1,3
Вміст пухиря	1,6 <sup>1</sup> мг/л	1,7 <sup>1</sup>
Слизова оболонка бронхів	5,4 мг/кг	1,7–2,1
Альвеолярні макрофаги	56,7 мг/кг	18,6–70,0
Рідина епітеліальної вистілки	20,7 мг/л	5–7
Гайморова пазуха	7,5 мг/кг	2,0
Етмоїдальні пазухи	8,2 мг/кг	2,1
Назальні поліпи	9,1 мг/кг	2,6
Інтерстиціальна рідина	1,0 <sup>2</sup> мг/л	0,8–1,4 <sup>2,3</sup>
Жіночі статеві органи*	10,2 <sup>4</sup> мг/кг	1,72 <sup>4</sup>

\* внутрішньовенне застосування одноразової дози 400 мг,

<sup>1</sup> 10 годин після введення,

<sup>2</sup> вільна концентрація,

<sup>3</sup> від 3 до 36 годин після введення дози,

<sup>4</sup> в кінці інфузії.

#### Біотрансформація

Моксифлоксацин підлягає біотрансформації II фази і виводиться з організму нирками, а також із фекаліями/жовчю як у незміненому стані, так і у вигляді сульфосполук (M1) і глюкуронідів (M2). M1 та M2 є єдиними метаболітами, релевантними для людини, обидва вони є мікробіологічно неактивними.

Під час клінічних досліджень фази I та досліджень *in vitro* не спостерігалось метаболічної фармакокінетичної взаємодії з іншими препаратами, задіяними у біотрансформації фази I за участю ферментів системи цитохрому P450. Ознак окислювального метаболізму немає.

#### *Виведення з організму*

Середній кінцевий період напіввиведення моксифлоксацину з плазми становить приблизно 12 годин. Середній встановлений загальний кліренс після введення 400 мг становить від 179 до 246 мл/хв. Нирковий кліренс становить приблизно 24–53 мл/хв та свідчить про часткову канальцеву реабсорбцію препарату з нирок.

Після прийому дози 400 мг виведення із сечею (близько 19% — активна речовина у незміненому вигляді, близько 2,5% — M1 та близько 14% — M2) та калом (близько 25% — активна речовина у незміненому вигляді, близько 36% — M1 та відсутність виведення у вигляді M2) загалом становило близько 96%.

Супутнє введення моксифлоксацину та ранітидину і пробенециду не змінює нирковий кліренс основної активної речовини.

#### *Пацієнти літнього віку та пацієнти з низькою масою тіла*

У здорових добровольців із низькою масою тіла (зокрема у жінок) та у здорових добровольців літнього віку спостерігали вищу концентрацію препарату в плазмі крові.

#### *Ниркова недостатність*

Не виявлено істотних змін фармакокінетики моксифлоксацину у пацієнтів із порушенням функції нирок (включаючи пацієнтів з кліренсом креатиніну  $> 20$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Оскільки функція нирок знижується, концентрація метаболіту M2 (глюкуроніду) збільшується до показника 2,5 (у пацієнтів із кліренсом креатиніну  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

#### *Порушення функції печінки*

На підставі даних досліджень фармакокінетики, які проводили за участю пацієнтів із печінковою недостатністю (клас А, В за класифікацією Чайлда-П'ю), неможливо визначити, чи є різниця порівняно зі здоровими добровольцями. Порушення функції печінки було пов'язане з більшою дією M1 у плазмі крові, тоді як дія вихідної лікарської речовини була порівнянною з дією у здорових добровольців. Достатнього досвіду клінічного застосування моксифлоксацину для лікування пацієнтів із порушенням функції печінки немає.

Клінічні характеристики.

#### *Показання.*

Лікування нижченаведених бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, у пацієнтів віком від 18 років.



Моксифлоксацин слід призначати тільки тоді, коли застосування антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендують для початкового лікування нижченаведених інфекцій, є недоцільним:

гострий бактеріальний синусит;

загострення хронічного обструктивного захворювання легенів, у тому числі бронхіту;

негоспітальна пневмонія, за винятком негоспітальної пневмонії з тяжким перебігом;

запальні захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня тяжкості (включаючи інфекційне ураження верхнього відділу статевої системи у жінок, у тому числі сальпінгіт та ендометрит), не асоційовані з тубооваріальним абсцесом чи абсцесами органів малого таза. Моксифлоксацин у вигляді таблеток не рекомендується для застосування як монотерапія при запальних захворюваннях органів малого таза помірного та середнього ступеня, але може застосовуватися в комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад цефалоспоринами) через зростаючу резистентність моксифлоксацину до *Neisseria gonorrhoeae* (за винятком моксифлоксацинрезистентних штамів *N. gonorrhoeae*).

Моксифлоксацин, таблетки, можна застосовувати для закінчення курсу лікування, в якому стартова терапія парентеральною формою моксифлоксацину була ефективною і призначена за такими показаннями:

негоспітальна пневмонія;

ускладнені інфекції шкіри та підшкірних тканин.

Моксифлоксацин, таблетки, не рекомендується для стартового лікування будь-яких інфекцій шкіри та підшкірних структур чи у разі тяжкого перебігу негоспітальних пневмоній.

*Слід врахувати рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів, які містяться у відповідних інструкціях.*

*Протипоказання.*

Гіперчутливість до моксифлоксацину або до інших хінолонів чи будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Вагітність або період годування груддю.

Вік до 18 років.

Пацієнти з захворюваннями сухожилів, пов'язаними з лікуванням хінолонами, в анамнезі.

У зв'язку зі змінами в електрофізіології серця у вигляді подовження інтервалу QT, моксифлоксацин протипоказано пацієнтам з:

вродженим або діагностованим набутим подовженням інтервалу QT;



порушеннями електролітного балансу, зокрема при нескоригованій гіпокаліємії;

клінічно значущою брадикардією;

клінічно значущою серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка;

симптоматичними аритміями в анамнезі.

Моксифлоксацин не слід застосовувати одночасно з іншими препаратами, які подовжують інтервал QT.

У зв'язку з обмеженими клінічними даними застосування моксифлоксацину також протипоказано пацієнтам з порушенням функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) та пацієнтам з підвищеним рівнем трансаміназ (у 5 разів вище верхньої межі норми).

*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*

Не можна виключити адитивний ефект моксифлоксацину та інших лікарських засобів, які здатні спричинити подовження інтервалу QT. Вказана взаємодія може призвести до збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, включаючи «піруетну» шлуночкову тахікардію (*torsade de pointes*). Із цієї причини застосування моксифлоксацину в комбінації з будь-яким із нижчезазначених лікарських засобів протипоказане:

антиаритмічні препарати класу IA (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);

антипсихотичні препарати (наприклад фенотіазини, пімозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд);

трициклічні антидепресанти;

деякі протимікробні засоби (саквінавір, спарфлоксацин, еритроміцин для внутрішньовенного введення, пентамідин, протималярійні препарати, зокрема галофантрин);

деякі антигістаміни (терфенадин, астемізол, мізоластин);

інші (цизаприд, вінкамін IV, бепридил, дифеманіл).

Моксифлоксацин слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають препарати, що можуть знижувати рівень калію (наприклад петльові та тіазидні діуретики, розчини для промивання шлунка та проносні засоби (у високих дозах), кортикостероїди, амфотерицин В), або препарати, дія яких пов'язана з клінічно значущою брадикардією.

Між прийомом препаратів, які містять бівалентні або тривалентні катіони (таких як антациди, що містять магній чи алюміній, диданозин у таблетках,

сукралфат та засоби, що містять залізо чи цинк), та моксифлоксацином необхідний інтервал близько 6 годин.

При одночасному застосуванні активованого вугілля і моксифлоксацину перорально у дозі 400 мг системна біодоступність препарату знижується більше ніж на 80% внаслідок вираженого пригнічення абсорбції його активної речовини. У зв'язку з цим одночасне застосування цих двох препаратів не рекомендоване (за винятком випадків передозування, див. також розділ «Передозування»).

Після багаторазового застосування моксифлоксацину спостерігалось збільшення  $C_{max}$  дигоксину приблизно на 30% без впливу на AUC (площа під кривою співвідношення «концентрація–час») або на мінімальний рівень препарату в крові. Отже, потреби у застережних заходах при супутньому прийомі дигоксину немає.

Під час досліджень за участю добровольців, хворих на цукровий діабет, одночасне застосування моксифлоксацину перорально та глібенкламідом призводило до зниження концентрації глібенкламідом на піковому рівні приблизно на 21%. Комбінація глібенкламідом з моксифлоксацином теоретично може призвести до незначної короткотривалої гіперглікемії. Однак зміни у фармакокінетиці, які спостерігалися, не призводили до змін фармакодинамічних параметрів (рівень глюкози в крові, рівень інсуліну). Таким чином, клінічно релевантної взаємодії між моксифлоксацином та глібенкламідом не виявлено.

### *Зміни у МНВ*

У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти у поєднанні з антибактеріальними препаратами, в тому числі з фторхінолонами, макролідами, тетрациклінами, котримоксазолом та деякими цефалоспоринами, відзначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання і супутній запальний процес, вік та загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, чи спричиняє інфікування або лікування відхилення показника МНВ (міжнародного нормалізованого відношення). Як застережний захід можливий частіший моніторинг МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянта.

Для нижченаведених речовин було доведено відсутність клінічно вагомої взаємодії з моксифлоксацином: ранітидин, пробенецид, пероральні контрацептиви, кальцієві добавки, морфін при парентеральному введенні, теофілін, циклоспорин, ітраконазол.

Дослідження *in vitro* ферментів цитохрому P450 у людини підтвердили вищезазначене. З огляду на зазначені результати, метаболічна взаємодія через ферменти цитохрому P450 є малоімовірною.

### *Взаємодія з їжею*

Моксифлоксацин не має клінічно релевантної взаємодії з їжею, включаючи молочні продукти.

#### *Особливості застосування.*

Пацієнтам, у яких в анамнезі спостерігалися серйозні побічні реакції на лікарські засоби групи хінолонів або фторхінолонів (див. розділ «Побічні реакції»), слід уникати застосування моксифлоксацину. Лікування таких пацієнтів моксифлоксацином можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі застосування до ризиків та у разі відсутності альтернативних варіантів лікування (див. розділ «Протипоказання»).

Побічні реакції — тривалі, ті, що призводять до інвалідності та серйозні потенційно необоротні

Повідомляли про дуже рідкісні випадки виникнення тривалих побічних реакцій (що тривали місяці або навіть роки), тих, що призводили до інвалідності та потенційно незворотних серйозних небажаних реакцій у пацієнтів, які отримували лікарські засоби групи хінолонів та фторхінолонів, незалежно від віку та існуючих факторів ризику, що впливали на різні, іноді множинні, системи органів (опорно-рухову, нервову, органи чуття та психіку). Застосування моксифлоксацину слід негайно припинити при виникненні перших ознак або симптомів будь-якої серйозної небажаної побічної реакції, і у таких випадках пацієнтам необхідно звернутися за консультацією до лікаря.

#### **Аневризма аорти та розшарування аорти**

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик виникнення аневризми аорти та розшарування у пацієнтів, які застосовували лікарські засоби групи фторхінолонів, особливо в осіб літнього віку.

Тому пацієнтам з наявною історією хвороби аневризми в сім'ї або з аневризмою аорти та/або розшаруванням аорти в минулому, або наявністю інших факторів ризику чи умов, що сприяють появі аневризми аорти та розшарування (наприклад, синдром Марфана, синдром Елерса-Данлоса, артеріїт Такаюсу, гігантоклітинний артеріїт, синдром Бехету, гіпертонія, діагностований атеросклероз) препарати групи фторхінолонів слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користі-ризиків та після розгляду інших альтернативних варіантів лікування.

У разі виникнення раптового абдомінального болю, болю в грудині або в спині, пацієнтові необхідно негайно звернутися до лікаря.

Необхідно зважити користь від лікування моксифлоксацином, особливо у разі інфекцій низького ступеня тяжкості.

#### **Подовження інтервалу QTc та клінічні умови, за яких можливе подовження інтервалу QTc**

При застосуванні моксифлоксацину у деяких пацієнтів можливе збільшення інтервалу QTc на електрокардіограмі. Аналіз результатів ЕКГ,

отриманих у рамках програми клінічних досліджень, показав, що подовження інтервалу QTc при застосуванні моксифлоксацину становило  $6 \text{ мс} \pm 26 \text{ мс}$  — 1,4% порівняно з вихідним рівнем. Оскільки у жінок відзначається довший інтервал QTc порівняно з чоловіками, вони можуть виявитися більш чутливими до препаратів, які подовжують інтервал QTc. Пацієнти літнього віку також можуть бути більш сприйнятливими до асоційованих з препаратом ефектів на інтервал QT.

Пацієнтам, які приймають моксифлоксацин, слід з обережністю застосовувати препарати, що можуть призвести до зниження рівню калію (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід з обережністю призначати моксифлоксацин пацієнтам з триваючими проаритмогенними станами (особливо жінкам та пацієнтам літнього віку), такими як гостра міокардіальна ішемія або подовження інтервалу QT, оскільки це може призводити до підвищення ризику розвитку шлуночкових аритмій, включаючи «піруетну» шлуночкову тахікардію (*torsade de pointes*), і зупинки серця (див. розділ «Протипоказання»). Ступінь подовження інтервалу QT може підвищуватись із підвищенням концентрації препарату. Тому не слід перевищувати рекомендовану дозу.

Якщо під час лікування препаратом виникають симптоми серцевої аритмії, слід припинити лікування та зробити ЕКГ.

#### Гіперчутливість/алергічні реакції

Повідомлялось про гіперчутливість і алергічні реакції на фторхінолони, включаючи моксифлоксацин, після першого застосування. Анафілактичні реакції можуть прогресувати до загрозового для життя анафілактичного шоку навіть після першого застосування. В цих випадках слід припинити прийом препарату та розпочати відповідну терапію (наприклад протишокову).

#### Тяжкі захворювання печінки

При застосуванні моксифлоксацину повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що потенційно призводить до печінкової недостатності (у т. ч. з летальним наслідком) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам слід рекомендувати звернутися до лікаря перед тим, як продовжувати лікування, якщо розвиваються такі симптоми фульмінантного гепатиту, як пов'язана з жовтяницею астения, що швидко розвивається, темна сеча, схильність до кровотеч або печінкова енцефалопатія.

У разі виникнення симптомів дисфункції печінки необхідно провести аналізи функції печінки/обстеження.

#### Серйозні бульозні реакції шкіри

Повідомлялося про бульозні реакції шкіри при застосуванні моксифлоксацину, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. Якщо виникають реакції з боку шкіри та/або слизової оболонки, пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися до лікаря, перш ніж продовжувати лікування.

Пацієнти зі схильністю до судомних нападів

Відомо, що хінолони можуть спровокувати розвиток судомних нападів. Моксифлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із розладами центральної нервової системи (ЦНС) або з іншими факторами ризику, що можуть спричинити судомні напади або знизити судомний поріг. У разі виникнення судом необхідно припинити застосування моксифлоксацину та вжити відповідних заходів.

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які приймали хінолони та фторхінолони, спостерігалися випадки сенсорної або сенсорно-рухової полінейропатії, що призводить до парестезій, гіпестезій, дизестезій або слабкості. Якщо розвиваються такі симптоми нейропатії як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які отримують лікування моксифлоксацином, слід повідомити про це лікаря, перш ніж продовжувати лікування для попередження розвитку незворотніх станів (див. розділ «Побічні реакції»).

Реакції з боку психіки

Реакції з боку психіки можуть розвиватися навіть після першого застосування хінолонів, включаючи моксифлоксацин. Рідко депресія або психотичні реакції призводили до виникнення суїцидальних думок та розвитку самоагресії, такої як спроби самогубства (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення у пацієнта таких реакцій необхідно припинити застосування моксифлоксацину та вжити відповідних заходів. Рекомендовано з обережністю призначати моксифлоксацин пацієнтам, які страждають психозами, та пацієнтам, які мають в анамнезі психічні захворювання.

Антибіотикасоційована діарея, включаючи коліт

У зв'язку із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, в тому числі моксифлоксацину, повідомлялося про виникнення антибіотикасоційованої діареї (ААД) та антибіотикасоційованого коліту (ААК), включаючи псевдомембранозний коліт і діарею, асоційовану з *Clostridium difficile*, які за ступенем тяжкості варіюють від помірної діареї до коліту з летальним наслідком. Тому важливо зважити на цей діагноз у пацієнтів, у яких під час або після застосування моксифлоксацину спостерігається тяжка діарея. При підозрі або підтвердженні ААД або ААК лікування антибактеріальними засобами, включаючи моксифлоксацин, слід припинити та негайно вжити відповідних терапевтичних заходів. До того ж, необхідно вжити належних санітарно-епідемічних заходів з метою зменшення ризику передачі захворювання. Препарати, що пригнічують

перистальтику, протипоказані пацієнтам, у яких спостерігається серйозна діарея.

Пацієнти з міастенією гравіс

Моксифлоксацин слід застосувати з обережністю пацієнтам з міастенією гравіс у зв'язку з можливістю загострення симптомів.

Запалення, розрив сухожиль

Запалення та розрив сухожиль (особливо ахіллового сухожилля), іноді білатеральні, можуть спостерігатися в разі лікування хінолонами, включаючи моксифлоксацин, та фторхінолонами навіть протягом перших 48 годин від початку лікування. Повідомляли також, що такі випадки спостерігалися через декілька місяців після припинення лікування. Під час терапії хінолонами, в тому числі моксифлоксацином, та фторхінолонами існує підвищений ризик розвитку запалення та розриву сухожиль, зокрема у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів, яким проводили трансплантацію органів та пацієнтів, які отримують супутню терапію кортикостероїдами. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. При перших симптомах тендиніту (болю, набряку або запалення) пацієнтам слід припинити лікування моксифлоксацином, забезпечити спокій ураженій(-им) кінцівці(-кам) та негайно звернутися до лікаря для отримання відповідного лікування (наприклад накладення шини на уражене сухожилля). Не рекомендується одночасне застосування кортикостероїдів при появі симптомів тендинопатії.

Пацієнти з розладами функції нирок

Слід з обережністю застосовувати моксифлоксацин пацієнтам літнього віку з розладами функцій нирок, якщо вони не можуть забезпечити прийом достатньої кількості рідини, тому що зневоднення підвищує ризик виникнення ниркової недостатності.

Порушення зору

Якщо спостерігається порушення зору або інший вплив на органи зору, слід негайно звернутися до офтальмолога.

Дисглікемія

Як і при застосуванні інших фторхінолонів, при застосуванні Моксифлоксацину Сандоз® спостерігалися відхилення рівнів глюкози в крові, включно гіпоглікемія та гіперглікемія. У пацієнтів, які застосовували Моксифлоксацин Сандоз®, дисглікемія розвивалася переважно у пацієнтів літнього віку з діабетом, які отримували супутню терапію пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами (наприклад сульфонілсечовина) або інсуліном. Низький рівень цукру в крові може призвести до коми (гіпоглікемічна кома). У пацієнтів з діабетом рекомендоване ретельне спостереження рівнів глюкози в крові (див. розділ «Побічні реакції»).



## Запобігання реакціям фоточутливості

При застосуванні хінолонів у пацієнтів відзначаються реакції фоточутливості. Проте дослідження показали, що моксифлоксацин відрізняється нижчим ризиком виникнення фоточутливості. Незважаючи на це, слід рекомендувати пацієнтам уникати як ультрафіолетового опромінення, так і тривалої та/або інтенсивної дії сонячного світла під час лікування моксифлоксацином.

## Пацієнти з недостатньою активністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з недостатньою активністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в родинному або особистому анамнезі під час лікування хінолонами мають схильність до гемолітичних реакцій. Тому таким пацієнтам слід з обережністю застосувати моксифлоксацин.

## Пацієнти з запальним захворюванням органів малого таза

Пацієнтам з ускладненим запальним захворюванням органів малого таза (наприклад асоційованим з трубно-яєчниковим абсцесом або абсцесом малого таза), для яких вважається необхідним проведення внутрішньовенної терапії, лікування препаратом Моксифлоксацин Сандоз® не рекомендується.

Запальне захворювання органів малого таза може бути спричинене бактерією *Neisseria gonorrhoeae*, резистентною до фторхінолонів. Тому в таких випадках емпіричне застосування моксифлоксацину необхідно призначати одночасно з іншим відповідним антибіотиком (наприклад цефалоспорином), якщо неможливо повністю виключити наявність *Neisseria gonorrhoeae*, резистентної до моксифлоксацину. Якщо після 3 днів лікування не спостерігається покращання клінічного стану, терапію слід переглянути.

## Пацієнти із ускладненими інфекціями шкіри та підшкірних тканин

Клінічна ефективність внутрішньовенного застосування моксифлоксацину в разі лікування тяжкого інфікування, пов'язаного з опіками, фасцитом та інфікуванням діабетичної стопи, яке супроводжується остеомієлітом, не встановлена.

## Хибні результати біологічних досліджень

Лікування із застосуванням моксифлоксацину може спричинити хибнонегативні результати культурального аналізу щодо виявлення *Mycobacterium spp.* у зв'язку з пригніченням мікробіологічного росту.

## Пацієнти з інфекціями, спричиненими резистентним до метициліну золотистим стафілококом (MRSC)

Моксифлоксацин не рекомендується для лікування інфекцій, спричинених MRSC. У разі підозрюваної або підтвердженої інфекції, спричиненої MRSC, необхідно розпочати лікування відповідним антибактеріальним засобом.



## Діти

Моксифлоксацин спричинює ураження хрящів у молодих тварин, тому застосування препарату дітям та підліткам (віком до 18 років) протипоказано.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### *Вагітність*

Безпека застосування моксифлоксацину вагітним жінкам не встановлена. Результати досліджень на тваринах вказують на репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини не встановлений. У зв'язку з експериментальним ризиком пошкоджувального впливу фторхінолонів на несучі суглоби незрілих тварин та з оборотними ураженнями суглобів, описаними у дітей, які отримували лікування деякими фторхінолонами, моксифлоксацин не можна призначати вагітним жінкам (див. розділ «Протипоказання»).

### *Годування груддю*

Дані про застосування препарату жінкам, які годують груддю, відсутні. Результати доклінічних досліджень свідчать, що невелика кількість моксифлоксацину може потрапляти у грудне молоко. Унаслідок відсутності даних щодо застосування препарату жінкам, які годують груддю, та зважаючи на експериментальний ризик пошкоджувального впливу фторхінолонів на несучі суглоби незрілих тварин у період годування груддю застосування моксифлоксацину протипоказано.

### *Фертильність*

Дослідження на тваринах не виявили впливу лікарського засобу на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Досліджень впливу моксифлоксацину на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводили. Однак фторхінолони, включаючи моксифлоксацин, можуть призводити до погіршення здатності керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами через виникнення реакцій з боку центральної нервової системи (таких як сонливість/запаморочення; гостра тимчасова втрата зору або гостра короткотривала втрата свідомості). Пацієнтам слід рекомендувати спостерігати за своєю реакцією на моксифлоксацин перед тим, як керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

*Спосіб застосування та дози.*

### *Дози (дорослі)*

Рекомендована доза становить 400 мг моксифлоксацину на добу.

*Порушення функції нирок/печінки*

Для пацієнтів із нирковою недостатністю помірного і тяжкого ступеня, а також для пацієнтів, які перебувають на безперервному гемодіалізі та довготривалому амбулаторному перитонеальному діалізі, корекція дози не потрібна.

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна.

#### *Інші особливі групи пацієнтів*

Корекція дози для пацієнтів літнього віку та пацієнтів з низькою масою тіла не потрібна.

#### Спосіб застосування

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід приймати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю води. Препарат можна приймати незалежно від часу вживання їжі.

#### Тривалість терапії

Тривалість терапії моксифлоксацином залежно від типу інфекції

#### Таблиця 3

Загострення хронічного обструктивного захворювання легенів, у тому числі бронхіту.	5–10 днів
Негоспітальна пневмонія	10 днів
Гострий бактеріальний синусит	7 днів
Запальні захворювання органів малого таза помірного та середнього ступеня тяжкості	14 днів

За даними досліджень, тривалість лікування таблетованою формою моксифлоксацину становила до 14 днів.

#### *Ступінчаста терапія (пероральна після внутрішньовенної)*

Під час досліджень ступінчастої терапії більшість пацієнтів переходила з внутрішньовенного на пероральний шлях застосування моксифлоксацину протягом 4 днів (негоспітальна пневмонія) або 6 днів (ускладнені інфекції шкіри та підшкірних тканин). Рекомендована загальна тривалість лікування розчином для інфузій і таблетками моксифлоксацину становить 7–14 днів для негоспітальних пневмоній та 7–21 день для ускладнених інфекцій шкіри та підшкірних тканин.

Перевищувати вказану дозу (400 мг на добу) та тривалість лікування для кожного показання не рекомендується.

#### *Діти.*

Застосування препарату дітям віком до 18 років протипоказано.

Передозування.

У разі випадкового передозування не рекомендовано жодних специфічних заходів. У разі передозування слід проводити симптоматичну терапію та ЕКГ-моніторинг у зв'язку з можливістю подовження інтервалу QT. Одночасне застосування активованого вугілля з дозою моксифлоксацину 400 мг перорально призведе до скорочення системної доступності лікарського засобу більше ніж на 80%. У разі передозування в результаті перорального прийому лікарського засобу застосування активованого вугілля на початковій стадії абсорбції може бути ефективною профілактикою збільшення системної дії моксифлоксацину.

Побічні реакції.

Нижче наведено побічні ефекти, отримані на підставі всіх клінічних досліджень та у післяреєстраційних повідомленнях із застосуванням моксифлоксацину 400 мг (пероральна та ступінчаста терапія), та їх частота. Усі побічні реакції спостерігалися з частотою менше 3%, за винятком нудоти та діареї.

У кожній групі частоти небажані явища визначені у порядку зменшення їх тяжкості. Частота визначена таким чином:

часті ( $\geq 1/100$  —  $<1/10$ ),

нечасті ( $\geq 1/1000$  —  $<1/100$ ),

поодинокі ( $\geq 1/10000$  —  $<1/1000$ ),

рідкісні ( $<1/10000$ ).

#### *Інфекції та інвазії*

*Часті:* суперінфекція, що виникла внаслідок бактеріальної чи грибової резистентності, наприклад оральний чи вагінальний кандидоз.

#### *З боку кровоносної та лімфатичної систем*

*Нечасті:* анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, еозинофілія, подовження протромбінового часу/збільшення МНВ (міжнародного нормалізованого відношення).

*Рідкісні:* підвищення рівня протромбіну/зменшення МНВ, агранулоцитоз.

#### *З боку імунної системи*

*Нечасті:* алергічні реакції.

*Поодинокі:* анафілаксія, включаючи рідкісні випадки шоку (що загрожує життю), алергічний набряк/ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані (що потенційно загрожує життю).

#### *Порушення метаболізму та харчування*

*Нечасті:* гіперліпідемія.

*Поодинокі:* гіперглікемія, гіперурикемія.

*Рідкісні:* гіпоглікемія.

### *Психічні розлади\**

*Нечасті:* реакції стривоженості, підвищення психомоторної активності/збудження.

*Поодинокі:* лабільність настрою, депресія (у рідкісних випадках з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства (див. розділ «Особливості застосування»)), галюцинації.

*Рідкісні:* деперсоналізація, психотичні реакції (з можливою самоагресією, такою як суїцидальні ідеї/думки або спроби самогубства (див. розділ «Особливості застосування»)).

### *З боку нервової системи\**

*Часті:* головний біль/запаморочення.

*Нечасті:* парестезії та дизестезії, порушення смаку (включаючи агевзію у рідкісних випадках), сплутаність свідомості та втрата орієнтації, розлади сну (переважно безсоння), тремор, вертиго, сонливість.

*Поодинокі:* гіпоестезія, порушення нюху (включаючи втрату нюху), патологічні сновидіння, порушення координації (включаючи розлад ходи внаслідок запаморочення або вертиго), судомні напади, у тому числі великі судомні напади, порушення уваги, розлади мовлення, амнезія, периферична нейропатія та полінейропатія.

*Рідкісні:* гіперестезія.

### *З боку органів зору\**

*Нечасті:* порушення зору, включаючи диплопію та нечіткість зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС).

*Поодинокі:* світлобоязнь.

*Рідкісні:* транзиторна втрата зору (особливо під час реакцій з боку ЦНС) (див. розділ «Особливості застосування» та «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами», увеїт та двостороння гостра трансліюмінація радужної оболонки очей (див. розділ «Особливості застосування»)).

### *З боку органів слуху та вестибулярного апарату\**

*Поодинокі:* дзвін у вухах, порушення слуху, включаючи глухоту (зазвичай оборотну).

### *З боку серця*

*Часті:* подовження QT-інтервалу у пацієнтів із гіпокаліємією (див. розділ «Особливості застосування» та «Протипоказання»).

*Нечасті:* подовження QT-інтервалу (див. розділ «Особливості застосування» та «Протипоказання»), посилене серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, стенокардія.

*Поодинокі:* шлуночкові тахіаритмії, непритомність (тобто гостра та короточасна втрата свідомості).

*Рідкісні:* неспецифічні аритмії, «піруетна» шлуночкова тахікардія (*torsade de pointes*) (див. розділ «Особливості застосування»), зупинка серця (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку судинної системи*

*Нечасті:* вазодилатація.

*Поодинокі:* артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

*Нечасті:* задишка (включаючи астматичний стан).

*З боку травного тракту*

*Часті:* нудота, блювання, біль у шлунково-кишковому тракті та в черевній порожнині, діарея.

*Нечасті:* зниження апетиту та зменшення вживання їжі, запор, диспепсія, флатуленція, гастрит, підвищення рівня амілази.

*Поодинокі:* дисфагія, стоматит, антибіотикасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний коліт, у рідкісних випадках асоційований із загрозливими для життя ускладненнями).

*Гепатобіліарні порушення*

*Часті:* підвищення рівня трансаміназ.

*Нечасті:* порушення функції печінки (включаючи підвищення ЛДГ (лактатдегідрогенази)), підвищення рівня білірубіну, підвищення ГГТП (гамма-глутаміл-транспептидази), підвищення в крові рівня лужної фосфатази.

*Поодинокі:* жовтяниця, гепатит (переважно холестатичний).

*Рідкісні:* фульмінантний гепатит, що потенційно може призвести до розвитку небезпечної для життя печінкової недостатності (у тому числі з летальним наслідком).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини*

*Нечасті:* свербіж, висипання, кропив'янка, сухість шкіри.

*Рідкісні:* бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожують життю).

*З боку опорно-рухової системи, сполучної тканини та кісток*

*Нечасті:* артралгія, міалгія.

*Поодинокі:* тендиніт, посмикування м'язів, судоми м'язів, м'язова слабкість.

*Рідкісні:* розрив сухожиль, артрит, ригідність м'язів, загострення симптомів міастенії гравіс.

*З боку нирок та сечовивідного тракту*

*Нечасті:* дегідратація.

*Поодинокі:* порушення функції нирок (включаючи збільшення азоту сечовини та креатиніну плазми крові), ниркова недостатність.

*Загальні розлади*

*Нечасті:* загальна слабкість (в основному астения чи втомленість), відчуття болю (включаючи біль у попереку, грудній клітці, біль у кінцівках, болючість в ділянці малого таза), гіпергідроз.

*Поодинокі:* набряк.

\* Повідомляли про дуже рідкісні випадки виникнення тривалих побічних реакцій (що тривали місяці або навіть роки), тих, що призводили до інвалідності та потенційно незворотних серйозних небажаних реакцій у пацієнтів, які отримували лікарські засоби групи хінолонів та фторхінолонів, незалежно від віку та існуючих факторів ризику, що впливали на різні, іноді множинні, системи органів (включаючи реакції, такі як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, пов'язані з невропатіями, парестезії, депресії, втоми, порушення пам'яті, сну, розлади, порушення слуху, зору, смаку та запаху) (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко після лікування іншими фторхінолонами було зареєстровано побічні реакції, які могли б, можливо, також спостерігатися при застосуванні моксифлоксацину: підвищений внутрішньочерепний тиск (включаючи *pseudotumor cerebri*), гіпернатріємія, гіперкальціємія, гемолітична анемія, рабдоміоліз, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»).

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації препарату є важливими. Вони дають змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

*Термін придатності.*

3 роки.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання не вимагаються.

Упаковка.

Блістер по 5, або 7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. По 1 блістеру по 7 таблеток, або по 2 блістери по 5 таблеток в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.